

Méthodologie pour déterminer le $DDDA_{bel}$

Version 03/10/2024

A. Généralités

- $DDDA_{bel}$ signifie **Defined Daily Dose** pour la **Belgique**.
- Les principes établis pour la définition de la valeur $DDDA_{bel}$ sont valables **au niveau du produit**.
- Aucune distinction n'est opérée entre les produits avec une seule substance active (SA) et les produits combinés. Pour les **produits combinés**, on **additionne** les doses définies pour les substances actives individuelles.
- La valeur $DDDA_{bel}$ est exprimée en **mg/kg de poids corporel** (PC) et elle représente la dose journalière par kg de PC qui figure dans les RCP.

Si le RCP ne fournit qu'une dose journalière en unités internationales (UI), une conversion en mg est effectuée (Tableau 1).

Si le RCP ne fournit qu'une dose journalière pour le sel ou un dérivé, une conversion en mg pour la base est effectuée (Tableau 2). A cet effet, les informations mentionnées sur l'AMM (autorisation de mise sur le marché) ont été examinées dans un premier temps. Si l'AMM ne contient pas non plus de quantité en mg pour la base, une conversion en mg de base a été effectuée en utilisant les facteurs de conversion utilisés dans [le protocole technique de mise en œuvre des Antimicrobiens Sales and Use \(ASU\)](https://ec.europa.eu/europa.eu) ([europa.eu](https://ec.europa.eu/europa.eu)).

- La valeur $DDDA_{bel}$ est la valeur par laquelle le nombre de mg d'antibiotiques utilisés doit être divisé pour obtenir le nombre de **doses journalières utilisées par kg de poids corporel**.

Tableau 1. Facteurs de conversion utilisés pour la conversion de l'UI en mg de substance active.

Substance active	Facteur de conversion UI → mg	Source
Apramycine (sulfaat)	× 0,0018116	ASU
Apramycine (sulfaat)	× 0,001811594203	VHB
(zink) bacitracine	× 0,013514	ASU
Chloortetracycline (hydrochloride)	× 0,0001	ASU
Colistine (sulfaat)	× 0,000049	ASU
Colistine (sulfaat)	× 0,0000417	SPC
Colistine (sulfaat)	× 0,0000444	SPC
Erythromycine	× 0,001087	ASU
Gentamycine (sulfaat)	× 0,001613	ASU
Kanamycine (sulfaat)	× 0,001256	ASU
Neomycine (sulfaat)	× 0,001	VHB
Neomycine (sulfaat)	× 0,00131	ESVAC
Neomycine (sulfaat)	× 0,0013123	ASU
Paromomycine (sulfaat)	× 0,0013333	ASU
Polymyxine B-sulfaat	× 0,000096236364	VHB
Polymyxine B-sulfaat	× 0,00012	ESVAC
Procaïne benzylpenicilline	× 0,000057	VHB
Spiramycine	× 0,000313	ASU
Tylosine	× 0,0001	ASU

Tableau 2. Facteurs de conversion utilisés pour la conversion du mg de sel ou de dérivé en mg de substance active de la base.

Sel ou dérivé	Facteur de conversion mg → mg	source
Amoxicilline trihydraat	× 0,87	SPC
Amoxicilline trihydraat	× 0,871	VHB
Amoxicilline trihydraat	× 0,87124	VHB
Ampicilline natrium	× 0,996	VHB
Benethamine penicilline	× 0,612857143	VHB
Chloortetracycline hydrochloride	× 0,93	SPC
Cloxacilline benzathine	× 0,78	ASU
Colistine sulfaat	× 0,931	VHB
Doxycycline hyclaat	× 0,866	SPC
Doxycycline hyclaat	× 0,8666	VHB
Doxycycline hyclaat	× 0,867	SPC
Framycetine sulfaat	× 0,71	SPC
Fusidaat diëthanolamine	× 0,83	VHB
Oxytetracycline dihydraat	× 0,926	SPC
Oxytetracycline hydrochloride	× 0,926	VHB
Paromomycine sulfaat	× 0,7	SPC
Penethamaat hydrojodide	× 0,60	ASU
Procaïne benzylpenicilline	× 0,57	ASU
Procaïne benzylpenicilline (monohydraat)	× 0,568	SPC
Sulfachloorpyridazine natrium	× 0,877	VHB
Sulfadimethoxine natrium	× 0,934	VHB
Tiamulinewaterstoffumaraat	× 0,8096	SPC
Tiamulinewaterstoffumaraat	× 0,81	VHB

B. Principes pour la détermination de la valeur $DDDA_{bel}$

- $DDDA_{bel}$: toujours une dose pour une période de **24 heures**.
- Si une seule dose (**valeur**) est indiquée : il s'agit de la valeur $DDDA_{bel}$.
- En cas de doses différentes (**range**) : la valeur $DDDA_{bel}$ est la **moyenne**.
 - La moyenne calculée est la **moyenne mathématique** dans le cas où les durées de traitement correspondantes sont identiques (ex. 5 mg/kg durant 3 jours ou 10 mg/kg durant 3 jours \Rightarrow la moyenne mathématique de la $DDDA_{bel}$ est 7,5 mg/kg).

La moyenne calculée est la **moyenne pondérée** dans le cas où les durées de traitement diffèrent. La formule suivante est alors utilisée :

$$\frac{[(dose\ 1 \times durée\ 1) + (dose\ 2 \times durée\ 2) + (dose\ N \times durée\ N)]}{N} \Bigg/ \left[\frac{durée\ 1 + durée\ 2 + durée\ N}{N} \right]$$

Ex. 5 mg/kg durant 3 jours ou 10 mg/kg durant 4 jours \Rightarrow moyenne pondérée

$$\frac{[(5 \times 3) + (10 \times 4)]}{2} \Bigg/ \left[\frac{3 + 4}{2} \right] = 7,86\text{ mg/kg}$$

- Une fourchette (range) de dose se présente dans les cas suivants :
 - Sans autres spécifications
 - Avec des **âges** différents
 - ✓ Exception : pour les bovins, une distinction est faite entre les adultes et les animaux jeunes. Ces dernières valeurs $DDDA_{bel}$ sont utilisées pour les veaux de boucherie.
 - Lors **d'indications** différentes
 - ✓ On ne regarde pas l'indication principale dans la détermination de la valeur $DDDA_{bel}$. La moyenne est donc établie pour toutes les indications formulées.
 - Dans la **prévention** et le **traitement**
 - ✓ Seule la dose donnée pour le « traitement » est prise en considération.
 - Aux **différents jours** du traitement
 - ✓ Ex. 30 mg/kg le 1^{er} jour et 15 mg/kg les jours suivants.
 - ✓ Procédure : Déterminer la durée de traitement (voir le document « $Duur_{bel}$ »). Sur cette base, la dose à administrer est établie pour chaque journée de traitement et la moyenne de toutes les journées de traitement est calculée.
- Lorsqu'une fourchette (range) de doses est indiquée (par exemple pour des indications différentes) et qu'elle contient **encore une fourchette** (ex. 2 indications et, pour l'une des

indications, une fourchette entre X et Y mg/kg), on établit d'abord la moyenne pour la fourchette « intérieure » et ensuite la valeur $DDDA_{bel}$ comme moyenne pour le produit.

- **Sprays** : ici, aucune dose par kg de PC n'est indiquée. La dose est administrée localement et n'a donc pas de lien avec le poids global de l'animal.
 - 1 sec de spray = 1 ml d'utilisation
 - 1 $DDDA_{bel}$ = nombre de mg pour le traitement de 1 animal pendant 1 jour
 - Dans la formule pour la BD_{100} , le poids standard disparaît.
- **Préparations pour mastites** : ici, aucune dose par kg de PC n'est indiquée. La dose est administrée localement et n'a donc pas de lien avec le poids global de l'animal.
 - 1 $DDDA_{bel}$ = le nombre de préparations par quartier de pis par jour x mg/préparation.
 - Dans la formule pour la BD_{100} , le poids standard disparaît.
- **Produits de tarissement** : ici, aucune dose par kg de PC n'est indiquée. La dose est administrée localement et n'a donc pas de lien avec le poids global de l'animal.
 - 1 $DDDA_{bel}$ = nombre de mg/application.
 - Dans la formule pour la BD_{100} , le poids standard disparaît.
- **Préparations intra-utérines** : ici, aucune dose par kg de PC n'est indiquée. La dose est administrée localement et n'a donc pas de lien avec le poids global de l'animal.
 - Nombre de mg à administrer par jour = 1 $DDDA_{bel}$.
 - Dans la formule pour la BD_{100} , le poids standard disparaît.
- **Aliments/eau** : pour les doses qui sont une fraction de la consommation quotidienne d'aliments ou d'eau, on a utilisé les ingestions moyennes par kg animal prévues par l'ESVAC (EMA/710019/2014).

Espèce animale	Prise d'aliments quotidienne (kg/kg)	Prise de boisson quotidienne (l/kg)
Poulets	0,13	0,23
Bovins	0,02	0,1
Porcs	0,04	0,1

Exception : les produits contenant du ZnO, où la prise d'aliments est calculée conformément à l'avis AMCRA relatif au ZnO.

- Lorsqu'un traitement est fortement recommandé, il est présumé.
- Gouttes : aucune dose n'est administrée par kg de poids vif, la dose peut être administrée localement et se rapporte donc au poids de l'animal entier.
 - 1 goutte = 0,05 ml = 0,05 g si à base d'eau ; 0,025g si à base d'huile
 - 1 $DDDA_{bel}$ = nombre de mg pour traiter 1 animal pendant 1 jour
 - Dans la formule du BD_{100} , le poids standard est omis.
- Pommade : aucune dose n'est administrée par kg de poids vif, la dose peut être administrée localement et se rapporte donc au poids de l'animal entier.

- 1 cm de pommade = 0,25 g (puisque 1 unité du bout du doigt fait +/- 2 cm et correspond à +/- 0,5 g)
- Avec 1 bout de doigt, vous pouvez appliquer environ 2 mains, si aucune zone/longueur n'est indiquée, nous utilisons 1 bout de doigt = 0,5 g comme quantité car nous supposons que cela peut couvrir la surface de toute la plaie.
- La quantité à utiliser est exprimée en cm de pommade. On suppose que le montant total versé correspond au montant versé via les gouttes.
- Dans la formule du BD100, le poids standard est omis..